

БЛОКАТОРЫ БЕТА-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ

Л.А. Мартимьянова¹, Н.В. Макиенко¹, Н.Ю. Усань²

¹ Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

² Государственное лечебно-профилактическое учреждение «Центральная Клиническая больница «Укрзалізниці», г. Харьков, Украина

РЕЗЮМЕ

Описана клиническая фармакология бета-адреноблокаторов в рамках классификационной системы АТС. Дана клиническая классификация и особенности фармакокинетики и фармакодинамики препаратов данной группы. Рассмотрены показания к клиническому применению и принципы использования бета-адреноблокаторов при основных заболеваниях в терапевтической клинике. Сделаны акценты на использовании бета-адреноблокаторов при артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности. Описаны основные побочные эффекты препаратов, абсолютные и относительные противопоказания, а также взаимодействие с другими лекарственными средствами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клиническая фармакология, бета-адреноблокаторы

Историческая справка

Бета-адреноблокаторы (БАБ) используются в клинической практике с начала 60-х годов. Теоретической основой для их разработки явилась гипотеза Алквиста о том, что эффекты катехоламинов опосредованы их взаимодействием с α - и β -адренорецепторами (R. Ahlquist, 1948 г.). Первым синтезированным БАБ, нашедшим практическое применение, стал пропранолол (J. Black and J. Stephenson, 1962; J. Black and B. Prichard, 1973). В 1964 г. были опубликованы первые сообщения о применении пропранолола при лечении стенокардии напряжения и артериальной гипертензии (АГ). Руководителем работ, которые привели к созданию в 60-х годах первых БАБ был J. Black, который в 1988 г. был удостоен Нобелевской премии за исследования в этой области.

В настоящее время врачи научились управлять многими реакциями адренергической системы, а БАБ более 40 лет широко применяются в клинической практике и насчитывают более 800 препаратов и около 100 торговых названий.

Классификация

В классификационной системе АТС БАБ позиционируются следующим образом:

C: СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

C01 КАРДИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

C07 БЛОКАТОРЫ БЕТА-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ

C07A Неселективные блокаторы бета-адренорецепторов

C07A A02 Окспренолол

ТРАЗИКОР, Chinoin

C07A A03 Пиндолол

ВИСКЕН, Egis

C07A A05 Пропранолол

АНАПРИЛИН, ICN Октябрь

АНАПРИЛИН, Здоровье

АПО-ПРОПРАНОЛОЛ, Звезда

ИНДЕРАЛ, ICN Yugoslavia

ПРОПРАНОЛОЛ, Магик

C07A A07 Согалол

ГИЛУКОР/МИТЕ,

Solvay Pharmaceuticals

ДАРОВ, Knoll

СОТАЛОЛ АД, AWD

C07A A08** Метипранолол

ТРИМЕПРАНОЛ, Slovakofarma

C07A A12 Надолол

КОРГАРД, БЕТАristol-Myers Squibberаbeta

C07A B Селективные блокаторы бета-адренорецепторов

C07A B02 Метопролол

ВАЗОКАРДИН, Slovakofarma

МЕТОПРОЛОЛ, ICN Polfa Rzeszow

ВАЗОКАРДИН, У Фарма

КОРВИТОЛ, БЕТАerlin-Chemie (Menarini Group)

ЛОПРЕСОР, Сибетaa-Geigy

C07A B03 Атенолол

АТЕНОВА, Lupin

АТЕНОЛОЛ, Norton Healthcare

ТЕНОЛОЛ, IPCA

УНИЛОК, Nycomed Pharma

АТЕНОБЕНЕ, Merckle

АТЕНОЛОЛ, Pliva

АТЕНОЛОЛ, Монфарм

АТЕНОСАН (Атенолол), Sanofi

АТКАРДИЛ, Sun

БЛОКОТЕНОЛ, Azupharma

КАТЕНОЛ, Cadila Healthcare

КОРОТЕНОЛ КАРДОТАБЗ, Мepha

ОРМИДОЛ, БЕТАelupo

ПРИНОРМ, ICN Yugoslavia

СИНАРОМ, Faran

C07A B04 Ацебутолол

СЕКТРАЛ, Гродзиский ФЗ «Польфа»

СЕКТРАЛЬ, Specia

C07A B07 Бизопролол

КОНКОР®, Merck KGaA

C07A B12 Небиволол

НЕБИЛЕТ®, БЕТАerlin-Chemie (Menarini Group)
C07A B13** Талинолол
КОРДАНУМ 50, AWD
КОРДАНУМ 100, AWD
C07A G Сочетанные блокаторы альфа- и бета-адренорецепторов
C07A G02 Карведилол
КРЕДЕКС, SmithKline БЕТАeecham
Pharmaceuticals

БАБ, применяемые для длительной терапии, разделены на группы в зависимости от селективности и наличия/отсутствия вазодилатирующих свойств:

1. БАБ без вазодилатирующих свойств:

а) неселективные: пропранолол, надолол, окспренолол, соталол, тимолол и др.;

б) β_1 -селективные: атенолол, бетаксолол, бисопролол, метопролол и др.

2. БАБ с вазодилатирующими свойствами:

а) неселективные: карведилол, лабеталол, пиндолол, буциндолол и др.;

б) β_1 -селективные: небиволол, целипролол и др.

Фармакокинетика

БАБ принимаются перорально, часть из них вводятся также/или парентерально

(метопролол, пропранолол, эсмолол). Большая часть БАБ при приеме внутрь быстро и хорошо (70-90%) всасываются из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Основные фармакокинетические показатели БАБ приведены в табл. 1.

Фармакокинетические особенности БАБ зависят от их способности растворяться в жирах или воде.

Липофильные БАБ (бетаксолол, метопролол, пропранолол и др.) быстро и почти полностью (более 90%) всасываются в ЖКТ. Обычно они метаболизируются в печени (80-100%). Основным путем элиминации липофильных БАБ следует учитывать при их назначении больным с нарушенной функцией печени. Например, разовые дозы или кратность приема липофильных БАБ необходимо уменьшать у пожилых больных, больных с циррозом печени или сердечной недостаточностью, а также при совместном применении с лекарственными препаратами, тормозящими активность микросомальных ферментов печени (например, с циметидином или хлорпромазином).

Таблица 1

Основные фармакокинетические показатели БАБ

Препарат	Липофильность	Биодоступность (%)	Период полужизни (час)	Выведение (%)	
				печенью	почками
Атенолол	-1	40-60	6-9	10	90
Ацебутолол	+2	20-60	3-4	60	40
Бетаксолол	+3	80-90	14-22	85	15
Бисопролол	+2	85-90	10-12	50	50
Карведилол	+3	22-24	6-7	100	0
Лабетолол	+3	60	3-6	100	0
Метопролол	+3	50	3-4	100	0
Надолол	-1	30	14-24	0	100
Небиволол	+2	12-96	10-44	60	40
Окспренолол	+3	30-60	2-3	100	0
Пиндолол	+2	90-95	3-4	60	40
Пропранолол	+3	30	2-5	100	0
Соталол	-1	90-100	7-18	10	90
Тимолол	+3	70	4-5	80	20
Целипролол	+1	30-70	5-6	40	60

Гидрофильные БАБ (атенолол, надолол, соталол и др.) имеют больший $T_{1/2}$, чем липофильные, не полностью (30-70%) и неравномерно всасываются в ЖКТ. Обычно они в незначительной степени (0-20%) метаболизируются в печени. Как правило, гидрофильные БАБ экскретируются почками с мочой в неизменном виде (40-70%), либо в виде метаболитов. При их дозировании следует принимать во внимание функцию почек. У больных с низкой скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) (менее (30-50) мл/мин) суточную дозу гидрофильных препаратов необходимо уменьшить. С другой стороны, фармакокинетика

гидрофильных БАБ (в отличие от липофильных) не изменяется у злостных курильщиков и при совместном применении с барбитуратами, фенитоином и рифампицином. Гидрофильные БАБ проникают через гематоэнцефалический барьер хуже, чем липофильные. Поэтому иногда считают, что они реже вызывают побочные эффекты со стороны центральной нервной системы (ЦНС) (общая слабость, сонливость, бессонница, кошмарные сновидения, депрессия и т.д.).

Некоторые БАБ растворяются как в жирах, так и в воде (жиро-водорастворимые или амфофильные – бисопролол), и имеют

два основных пути элиминации из организма – печеночный и почечный. От 40% до 60% всосавшейся в ЖКТ дозы амфотильного БАБ метаболизируется в печени, остальная часть выводится почками в неизмененном виде.

Большинство БАБ хорошо связывается с белками плазмы (80-95%).

Фармакодинамика

Бета-адреноблокаторы, блокируя бета-адренорецепторы (75% бета₁- и 25% бета₂-адренорецепторов), уменьшают стимулированное катехоламинами образование цАМФ из АТФ, в результате чего снижают внутриклеточное поступление Ca²⁺ и оказывают отрицательное хроно-, дромо-, батмо- и инотропное действие (урежается частота сердечных сокращений (ЧСС), угнетается проводимость и возбудимость, снижается сократимость миокарда).

При приеме БАБ общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) в первые 24 ч увеличивается (в результате перитрофию левого желудочка (ЛЖ), тормозит свободнорадикальные процессы и перекисное окисление липидов. Особым спектром активности обладает небиволол, который наряду с высокоизбирательной блокадой β₁-адренорецепторов (сродство к ним в 293 раза выше, чем к β₂-адренорецепторам), модулирует высвобождение эндотелиального вазодилатирующего фактора – оксида азота (NO).

Антиангинальное действие БАБ обусловлено снижением потребности миокарда в кислороде (за счет отрицательного хромо- и инотропного эффекта). Уменьшение ЧСС ведет к удлинению диастолы и улучшению перфузии миокарда. За счет повышения конечного диастолического давления левого желудочка (ЛЖ) и увеличения растяжения мышечных волокон желудочков может повышать потребность в кислороде, особенно у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Антиаритмический эффект обусловлен устранением аритмогенных факторов (тахикардии, повышенной активности симпатической нервной системы, увеличенного содержания цАМФ, АГ), уменьшением скорости спонтанного возбуждения синусного и эктопического водителей ритма и замедлением АВ проведения. Угнетение проведения импульсов отмечается преимущественно в антеградном и в меньшей степени в ретроградном направлениях через АВ узел и

реципрокного возрастания активности альфа-адрено-рецепторов и устранения стимуляции бета₂-адренорецепторов сосудов скелетной мускулатуры), но через (1-3) сут. возвращается к исходному и снижается в последующем только при длительном назначении.

Гипотензивный эффект БАБ связан с уменьшением минутного объема крови (МОК), симпатической стимуляции периферических сосудов, снижением активности ренин-ангиотензиновой системы (РАС), чувствительности барорецепторов дуги аорты (не происходит усиления их активности в ответ на снижение артериального давления (АД)) и влиянием на ЦНС. Он достигает максимума к концу 2-3-й недели. Исключение составляет эсмолол (бета₁-селективный блокатор ультракороткого действия), который используется при лечении гипертензивных кризов и острых коронарных синдромов.

Длительный прием БАБ уменьшает ги-

по дополнительным путям. По классификации антиаритмических препаратов БАБ относятся к препаратам II группы. Уменьшение выраженности ишемии миокарда – за счет снижения потребности миокарда в кислороде, постинфарктная летальность может также уменьшаться благодаря антиаритмическому действию БАБ.

Бронхообструктивный эффект неселективных БАБ обусловлен блокадой β₂-адренорецепторов бронхов. В норме БАБ мало влияют на функцию легких, но у больных бронхиальной астмой и хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХОЗЛ) могут привести к бронхоспазму, угрожающему жизни. Кардиоселективные БАБ или бета-адреноблокаторы с внутренней симпатомиметической активностью реже приводят к таким осложнениям, но, тем не менее, их следует использовать с осторожностью у пациентов со склонностью к бронхоспазму.

Метаболические эффекты БАБ также опосредованы блокадой β-адренорецепторов. Эти препараты влияют на метаболизм углеводов и жиров. Блокируя β₂-адренорецепторы β-клеток поджелудочной железы, они уменьшают секрецию инсулина и повышают базальный уровень глюкозы. У лиц без нарушений углеводного обмена эти изменения не вызывают клинических последствий. Однако при сахарном диабете БАБ могут маскировать симптомы гипогликемии и привести к развитию

серьезных осложнений.

Способность БАБ предупреждать развитие головной боли сосудистого генеза обусловлена уменьшением выраженности расширения церебральных артерий вследствие бета-адреноблокады сосудистых рецепторов, ингибированием вызываемых катехоламинами агрегации тромбоцитов и липолиза, снижением адгезивности тромбоцитов, предотвращением активации факторов свертывания крови во время высвобождения адреналина, стимуляцией поступления кислорода в ткани и уменьшением секреции ренина.

Уменьшение тремора на фоне применения БАБ обусловлено преимущественно блокадой периферических бета₂-адренорецепторов.

БАБ повышают атерогенные свойства крови. Они усиливают сокращения матки (спонтанные и вызванные лекарственными средствами, стимулирующими миометрий). В больших дозах БАБ вызывают седативный эффект.

Имеющиеся фармакодинамические особенности селективных и неселективных, обладающих и не обладающих вазодилатирующим эффектом, липофильных и нелипофильных БАБ представлены в табл. 2.

Кардиоселективность. БАБ, избирательно блокирующие бета₁-адренорецепторы, ло-

кализованные преимущественно в сердце (кардиомиоциты, клетки проводящей системы), называют кардиоселективными (небиволол, метопролол, атенолол, бетаксолол, бисопролол, талинолол, ацебутолол, целипролол). Они также влияют на бета₁-адренорецепторы юкстагломерулярного аппарата почек и жировой ткани тогда, как неселективные БАБ (пропранолол, пиндолол, надолол, тимолол, окспренолол, соталол) действуют одновременно на бета₁- и бета₂-адренорецепторы бронхов, периферических сосудов, поджелудочной железы, печени, скелетной мускулатуры.

Важно учитывать, что кардиоселективность не является абсолютной: в больших дозах или при длительном применении «селективные» БАБ блокируют и бета₂-адренорецепторы. Наибольшей кардиоселективностью обладают небиволол и бисопролол. Селективность действия значительно расширяет возможности применения БАБ при сопутствующих заболеваниях и снижает риск появления некоторых побочных эффектов (в т.ч. бронхоспастических). Отмечено, что кардиоселективные БАБ более эффективны в профилактике сердечно-сосудистых осложнений на фоне АГ и ишемической болезни сердца (ИБС), чем неселективные.

Таблица 2

Сравнительная характеристика фармакодинамических эффектов БАБ

Препарат	бета ₁ -селективность	ВСА	а-блокада	Длительное действие	Другие свойства
Атенолол	+2	0	0	Да	
Ацебутолол	+1 (бета ₁)	+1	0	Нет	
Бетаксолол	+2	0	0	Да (более 24 ч)	
Бисопролол	+3	0	0	Да	
Карведилол	+1	0	+1(a ₁)	Нет	Вазодилатация
Лабетолол	0	+1(бета ₂)	+2(a ₁)	Нет	Вазодилатация
Метопролол	+2	0	0	Нет	
Надолол	0	0	0	Да	
Небиволол	+4	0	0	Да	Вазодилатация
Окспренолол	0	+2 (бета ₁ =бета ₂)	0	Нет	
Пиндолол	0	+2 (бета ₂)	0	Нет	Вазодилатация
Пропранолол	0	0	0	Нет	Препарат-прототип
Соталол	0	0	0	Да	Антиаритмическое действие
Тимолол	0	0	0	Нет	
Целипролол	+1	+2 (бета ₂)	+1	Нет	Вазодилатация
Эсмолол	+2	0	0	Нет (сверхкороткое действие)	

Внутренняя симпатомиметическая активность (ВСА). Одни БАБ (пропранолол, тимолол, атенолол, метопролол, надолол и др.), взаимодействуя с бета-адренорецепторами, только препятствуют действию на них медиатора (норадреналина). Другие, кроме

этого, сами незначительно стимулируют рецепторы, т.е. имитируют эффект медиатора. ВСА обладают пиндолол, окспренолол, алпренолол, целипролол, в меньшей степени – ацебутолол и талинолол. БАБ, обладающие симпатомиметической

активностью, действуют мягче, в меньшей степени снижают сократимость миокарда, не оказывают выраженного влияния на ЧСС, дают меньше осложнений (бронхоспазм, нарушение микроциркуляции, брадикардия, снижение сократимости сердца) и лучше переносятся больными (особенно в пожилом возрасте).

Периферическое вазодилатирующее действие.

Выделяют БАБ с дополнительными вазодилатирующими свойствами, приводящими к снижению ОПСС и АД: лабеталол, карведилол, небиволол, целипролол, пиндолол. Предполагается, что вызываемое БАБ расширение сосудов может быть обусловлено тремя различными механизмами. Так, это может быть связано с наличием α_1 -адрено-блокирующей активности (лабеталол, карведилол). Сосудорасширяющие свойства небиволола обусловлены способностью образовывать NO (вазодилатирующий фактор). У пиндолола отмечена выраженная ВСА в отношении бета₂-адренорецепторов сосудов.

БАБ различаются также по наличию **мембраностабилизирующих свойств** (местноанестезирующий и хинидиноподобный эффекты). Мембраностабилизирующей активностью обладают пропранолол, ацебутолол, в слабой степени – надолол, алпренолол, окспренолол, пиндолол, метопролол, экстрасистолия, аритмии на фоне пролапса митрального клапана), врожденный синдром удлиненного интервала QT;

- эндокринные заболевания: тиреотоксикоз, гиперпаратиреоз;
- заболевания ЦНС: абстинентный синдром, мигрень, тремор (эссенциальный, старческий), состояние тревоги;
- заболевания глаз: глаукома;
- заболевания печени: портальная гипертензия, желудочно-кишечные кровотечения;
- акушерство: усиление родовой деятельности.

В наибольшей степени БАБ используются в кардиологии. Проведенные широкомасштабные клинические исследования показали их позитивное влияние на качество и продолжительность жизни пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. БАБ, в особенности бета₁-селективные, обладают достаточно высокой антигипертензивной эффективностью и хорошей переносимостью при длительном применении в средних терапевтических

бетаксолол, талинолол. Другие БАБ, например, атенолол, проявляют незначительную мембраностабилизирующую активность, если она имеется. Это действие заключается в уменьшении проницаемости мембран для ионов Na^+ и K^+ и не связано с блокированием β -адренорецепторов. Некоторые препараты блокируют калиевые (обладают свойствами противоаритмических препаратов III класса) и натриевые (свойства препаратов I класса) каналы кардиомиоцитов. Мембраностабилизирующая активность проявляется только при высоких (намного выше терапевтических) дозах.

Показания и принципы использования в терапевтической клинике

Основными показаниями для клинического применения БАБ являются:

- ИБС: стенокардия напряжения, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда;
- АГ, гипертензивный криз;
- ХСН (в комбинации с диуретиками, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и сердечными гликозидами);
- нарушения ритма - синусовая тахикардия, желудочковая и суправентрикулярная аритмии (в т.ч. наджелудочковая тахикардия, фибрилляция и трепетание предсердий, желудочковая

дозах.

В 2007 году мир пережил атаку на БАБ, когда CS Wiysonge с соавт. сообщили, что имеющиеся доказательства не позволяют поддерживать эти препараты как лекарственные средства первой линии терапии ИБС и АГ. По их выводам БАБ оказывали слабое влияние на снижение частоты инсульта и совершенно не влияли на частоту коронарной болезни сердца по сравнению с плацебо или случаями, когда лечение вообще не проводилось. Авторами также была отмечена тенденция к более низким конечным результатам лечения БАБ по сравнению с блокаторами калиевых каналов (БКК), ингибиторами ренин-ангиотензиновой системы и тиазидными диуретиками. Авторы обзора акцентировали внимание, что их результаты совпадают с выводами еще двух недавних систематических обзоров, в которых было показано, что БАБ менее эффективны, чем другие вместе взятые антигипертензивные средства разных групп в отношении снижения случаев инсульта, комбинированных конечных точек инсульта и инфаркта миокарда, а также смерти. При этом было

сделано замечание, что БАБ могут оказаться лучше или хуже отдельно взятых классов лекарственных средств из этих групп, поэтому проведенное сравнение в упомянутых обзорах не является до конца корректным и могло привести к ложным выводам.

БАБ, несмотря на атаку, устояли и четко прописаны в Рекомендациях по лечению артериальной гипертензии европейских обществ гипертензии (ESH) и кардиологии (ESC), в том числе в пересмотре 2008 г.

Препаратами с доказанной

эффективностью, а потому рекомендуемыми в первую очередь, являются бисопролол, карведилол, метопролола сулкат в ретардной форме CR/XL.

Для длительной терапии АГ рекомендуется использовать средние дозы БАБ (табл. 3) без ВСА, отдавая предпочтение препаратам, эффективным при приеме один или два раза в день. При наличии выбора лучше использовать селективные препараты с липофильными свойствами, т.е. бетаксолол, бисопролол, карведилол, метопролол или небиволол.

Таблица 3

Суточные дозы и кратность приема БАБ

Международное название	Средние дозы (мг/сут)	Кратность приема
Атенолол	25-100	1-2
Ацебутолол	200-800	1-2
Бетаксолол	10-20	1
Бисопролол	2,5-10	1
Карведилол	25-75	2
Лабетолол	200-800	2-3
Метопролол*	50-200	2-3
Надолол	40-160	1
Небиволол	2,5-5	1
Оксипренолол	60-200	2-3
Пиндолол	10-40	2-3
Пропранолол*	60-160	2-3
Соталол	80-160	1-2
Целипролол	200-500	1-2

* - Существуют ретардные формы метопролола и пропранолола, эффективные при приеме один раз в день.

При монотерапии БАБ позволяют добиться значительного снижения АД примерно у 50-70% больных с АГ. Если в течение 2-4 нед. АД не удается снизить до желаемого уровня, следует не повышать дозу БАБ, а добавить тиазидные диуретики (гидрохлортиазид, индапамид, хлорталидон) дигидропиридиновый БКК (амлодипин, нифедипин, фелодипин) или др. гипотензивный препарат, что значительно усиливает гипотензивный эффект БАБ.

Наиболее важное значение имеет назначение БАБ пациентам, перенесшим острый инфаркт миокарда (ИМ). По данным нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, длительная терапия БАБ уменьшает риск повторного ИМ, внезапной смерти и общую смертность. Для лечения ИБС предпочтительным является назначение β_1 -селективных липофильных БАБ (табл. 1), так как эти препараты характеризуются лучшей переносимостью, меньшей частотой развития побочных явлений, а также достоверно улучшают прогноз у больных после инфаркта миокарда.

БАБ рекомендованы всем пациентам с ХСН. Они замедляют ее прогрессирование,

уменьшают число госпитализаций, улучшают прогноз. По снижению риска смертности декомпенсированных пациентов БАБ превосходят ИАПФ. Ранее БАБ назначались в дополнение к ИАПФ стабилизированным пациентам. Согласно последним исследованиям, в частности СИБЕТАIS-III, терапия ХСН может начинаться БАБ (бисопрололом) с последующим присоединением ИАПФ.

Терапию пациентов с ХСН начинают с минимальной дозы БАБ, с последующим ее удвоением (титрованием) каждые 2-4 недели до достижения максимально клинически переносимой, с учетом целевой (табл. 4). Повышение дозы на этапах ее титрования возможно лишь в случае, если пациент адекватно переносит предыдущую. В случае возникновения побочных эффектов БАБ (гипотензия, признаки задержки жидкости), связанные с предыдущей дозой препарата, необходимо отложить любое запланированное повышение дозы до тех пор, пока побочные эффекты не будут устранены (путем, соответственно, уменьшения дозы ИАПФ или увеличения дозы диуретика).

Таблица 4

Схема титрования суточных доз БАБ при ХСН с систолической дисфункцией левого желудочка

Препарат	Начальная доза, мг	Неделя терапии								Целевая суточная доза
		1-2	3-4	5-6	7-8	9-10	11-12	13-14	15-16	
Метопролол	6,25	6,25 × 2 раза	12,5 × 2 раза	25 × 2 раза	50 × 2 раза	50 × 3 раза				150 мг
Метопролол CR/XL	12,5	12,5-25 × 1 раз	50 × 1 раз	100 × 1 раз	200 × 1 раз					200 мг
Бисопролол	1,25	1,25 × 1 раз	2,5 × 1 раз	3,75 × 1 раз	5 × 1 раз	5 × 1 раз	7,5 × 1 раз	7,5 × 1 раз	10 × 1 раз	10 мг
Карведилол	3,125	3,125 × 2 раза	6,25 × 2 раза	12,5 × 2 раза	25 × 2 раза					50 мг

БАБ должны назначаться всем пациентам с ХСН, если только нет противопоказаний.

Побочное действие

БАБ вызывают разнообразные побочные эффекты, что объясняется присутствием бета-адренергических рецепторов во всех органах и тканях организма.

Из побочных эффектов БАБ наиболее важными являются:

- 1) выраженная синусовая брадикардия (ЧСС менее 50 в 1 мин);
- 2) синдром слабости синусового узла;
- 3) атриовентрикулярная блокада II-III степени;
- 4) застойная сердечная недостаточность;
- 5) артериальная гипотензия (систолическое АД ниже 100 мм рт.ст.);
- 6) обострение бронхиальной астмы или другого обструктивного заболевания легких;
- 7) развитие гипогликемии, особенно у больных сахарным диабетом лабильного течения, при одновременном назначении с инсулином или пероральных сахароснижающих препаратов;

нием T_3 в плазме. Как результат, реактивность сердца на стимулы симпатoadреналовой системы повышается. Основными клиническими проявлениями синдрома отмены являются: беспокойство, дрожь в теле, внезапное повышение АД, учащение сердечных сокращений и приступов стенокардии, отрицательная динамика ЭКГ. Наиболее тяжелые последствия синдрома отмены – инфаркт миокарда и внезапная смерть. Для его предотвращения препарат отменяется постепенно в течение 10-14 дней.

Противопоказания

Абсолютными противопоказаниями к назначению любых БАБ считают:

- 1) выраженную синусовую брадикардию (ЧСС в покое менее 50 уд./мин);
- 2) синдром слабости синусового узла;
- 3) АВ блокаду II–III степени (кроме

8) нарушение липидного обмена: повышение концентрации триглицеридов и снижение липопротеидов высокой плотности;

9) нарушение половой функции у мужчин (частота от 11 до 28% при длительном применении неселективного БАБ пропранолола);

10) обострение тяжелой перемежающейся хромоты (наличие болей в покое), синдрома Рейно и в единичных случаях – спонтанной (вазоспастической) стенокардии;

11) неблагоприятные эффекты на ЦНС у лиц пожилого возраста – сонливость, бессонница, кошмарные сновидения, галлюцинации, психическая депрессия;

12) синдром отмены.

Синдром отмены заслуживает особого внимания. Он возникает при длительном приеме БАБ, но иногда достаточно и нескольких дней терапии. Развитие его связывают с увеличением плотности бета-адрено-рецепторов (феномен апрегуляции) и, в меньшей степени, со способностью влиять на обмен тиреоидных гормонов с накопле-

больных с искусственным водителем ритма сердца);

4) кардиогенный шок;

5) декомпенсацию сердечной недостаточности, отек легких;

6) артериальная гипотензия (систолическое АД ниже 110 мм рт. ст.);

7) бронхиальная астма, ХОЗЛ.

К относительным противопоказаниям относят:

- 1) нарушения периферического кровообращения (облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей, синдром Рейно);
- 2) сахарный диабет.

Во всех этих случаях предпочтительнее высокоселективные БАБ. С осторожностью применяют БАБ также при депрессивных состояниях и феохромоцитоме.

Взаимодействие БАБ с другими

лекарственными средствами

БАБ совместимы с большинством препаратов, используемых в кардиологической практике. Они потенцируют действие других гипотензивных средств, хорошо сочетаясь с диуретиками (удлиняется срок действия последних за счет подавления активности ренина), ингибиторами АПФ, антагонистами рецепторов ангиотензина II. У больных со стенокардией рациональной является комбинация БАБ с нитратами (при этом брадикардия, вызываемая БАБ, нивелируется тахикардией, вызываемой нитратами).

Совместное применение БАБ с антиаритмическими препаратами сопровождается увеличением гипотензивного эффекта, брадикардии, блокад проведения.

В малых дозах БАБ можно сочетать с БКК группы нифедипина. Нежелательно и опасно их комбинировать с БКК группы верапамила из-за взаимного усиления побочных эффектов (возможно развитие брадикардии, артериальной гипотензии, левожелудочковой сердечной недостаточности).

Нежелательно также сочетать БАБ с

симпатолитиками (резерпин и содержащие его препараты), т.к. при этом резко ослабляется симпатическое влияние на миокард, с м-холиномиметиками (ацеклидин, пилокарпин), антихолинэстеразными средствами (прозерин), сердечными гликозидами (опасность развития брадиаритмий, АВ блокады, асистолии), трициклическими антидепрессантами (имипрамин и др.) из-за высокой вероятности негативных сердечно-сосудистых эффектов, вплоть до остановки сердца.

БАБ снижают эффект бета-адреномиметиков, антигистаминных средств, глюкокортикоидов. Не следует комбинировать БАБ с теофиллином (происходит замедление его биотрансформация в печени и кумуляция). При назначении БАБ на фоне приема инсулина или пероральных гипогликемических средств необходимы особая осторожность и контроль гликемии.

Гипотензивный эффект БАБ снижается на фоне НПВС, особенно индометацина (вероятнее всего, за счет подавления синтеза простагличина в сосудах и/или вследствие задержки натрия и жидкости).

ЛИТЕРАТУРА

1. Дзяк Г. В., Васильева Л. И., Ханюков А. А. Артериальная гипертензия. Принципы и тактика лечения. -Днепропетровск, 2000. - 52 с.
2. Документ о соглашении экспертов по блокаторам β -адренергических рецепторов. Рабочая группа Европейского общества кардиологов по бета-блокаторам // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2005. - № 1. - С. 99-124.
3. Коваленко В.Н., Свищенко Е.П., Безродна Л.В. Лекарственное лечение артериальной гипертензии. / Под редакцией чл.-корреспондента АМН Украины, профессора Коваленко В.Н. // Библиотека практикующего врача. - 2004. - № 1. - 75 с.
4. Кукес В.Г., Фисенко В.П. Клиническая фармакология блокаторов медленных кальциевых каналов. -М.:Ремедиум, 2003.
5. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). // Сердечная недостаточность. - 2006. - Т. 8, № 2. - С. 1-35.
6. Рекомендації Української асоціації кардіологів з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності у дорослих.-К.:Четверта хвиля, 2006. - 48 с.
7. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування. / За редакцією проф. В.М. Коваленка, проф. М.І. Лутая, проф. Ю.М. Сіренка. Асоціація кардіологів України, 2007. - 128 с.
8. Сіренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія. -К.:Моріон, 2002. - 204 с.
9. Яблучанский Н.И. Вдоль обрыва, по-над пропастью... <http://www.medicusamicus.com/index.php?action=2x438-3ei-7-8c-13abcdfgh-14arx1>
10. Яблучанский Н.И. Коронарный синдром <http://www.medicusamicus.com/index.php?action=2x331-7c-9-10-12-13-16-18-19-21-22-23-26-28-32-37-38-39-40-41abop-44x1>
11. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation—executive summary. // EHJ. - 2006. - Vol. 27. - P. 1979-2030.
12. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. A report of the American College of Cardiology // Amer. Heart Association Task Force on Practice Guidelines. – American College of Cardiology and the American Heart Association, Inc, 2001. - P. 55.
13. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology /American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration With the Canadian Cardiovascular Society endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee. / Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al // Circulation. -2008. - Vol. 117(2). - P. 296-329.
14. Calvert MJ, Shankar A, McManus RJ, Ryan R, Freemantle N. Evaluation of the management of heart

- failure in primary care. // Fam Pract. - 2009 Jan 18. [PubMed - as supplied by publisher]
15. Fonarow GC. // Rev Cardiovasc Med. - 2008. - Vol. 9(2). - P. 84-95.
 16. Dosing of beta-blocker therapy before, during, and after hospitalization for heart failure (from Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure). / Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WG et al. // Am J Cardiol. - 2008. - Vol. 102(11). - P. 1524-1529.
 17. Gajos G. Diagnostic algorithm and therapeutic options in chronic heart failure: updated review of clinical practice guidelines. // Pol Arch Med Wewn. - 2008. - Vol. 118(9). - P. 489-500.
 18. Gottlieb SS, Fisher ML, Kjekshus J. // Circulation. - 2002. - Vol. 105. - P. 1182-1188.
 19. Groote P, Isnard R, Clerson P, et al // Eur J Heart Fail. - 2009. - Vol. 11(1). - P. 85-91.
 20. Guidelines for the prevention, detection and management of chronic heart failure in Australia, 2006. Sydney (Australia): National Heart Foundation of Australia. - 2006, - 79 p.
 21. Jessup M, Brozena S.C. // Cardiol Clin. - 2007. - Vol. 25(4). - P. 497-506.
 22. Krantz M.J., Tanner J., Horwich T.B., Yancy C. et al // Am J Cardiol. -2008. - Vol. 102(12). -P. 1693-1697.
 23. Lainscak M, Moullet C, Schön N, et al // Int J Cardiol. - 2007. - Vol. 122(2). - P. 149-55.
 24. London MJ. Beta blockers and alpha-2- agonists for cardioprotection. // Best Pract Res Clin Anaesthesiol. - 2008. - Vol.22(1). - P. 95-110.
 25. Luppi F, Franco F, Beghé B, et al // Proc Am Thorac Soc. - 2008. - Vol. 5(8). - P. 848-856.
 26. Poole-Wilson PA. // Timely Top Med Cardiovasc Dis. - 2007. - Vol. 11. - E. 2.
 27. Setoguchi S, Glynn RJ, Avorn J, et al // Am J Cardiol. - 2007. - Vol. 100(7). - P. 1061-1067.
 28. Shah SM, Carey IM, DeWilde S, et al // Br J Gen Pract. - 2008. - Vol. 58(557). - P. 862-869.
 29. Zentgraf C, Uebelacker I, Jahns R, et al // Eur J Heart Fail. - 2008. - Vol. 10(12). - P.1236-1245.
 30. Straube F, Dorwarth U, Janko S, et al // Herz. - 2008. - Vol. 33(8). - P. 568-579.
 31. Waeber B, Feihl F. // Rev Med Suisse. - 2007. - Vol. 3(124). - P. 2003-2004, 2006.
 32. Weber M.A., Bakris G.L., Giles T.D., et al // J. Clin Hypertens (Greenwich). - 2008. - Vol. 10(3). - P. 234-238.
 33. Wenzel UO, Krebs C. // Curr Hypertens Rep. - 2007. - Vol. 9(6). - P. 491-497.
 34. Zidek W. // MMW Fortschr Med. - 2004. - Vol. 146(1-2). - P. 37-38.

БЛОКАТОРИ БЕТА-АДРЕНорецепторів У ТЕРАПЕВТИЧНІЙ КЛІНІЦІ

Л.О. Мартим'янова¹, Н.В. Макієнко¹, Н.Ю. Усань²

¹Харківський національний університет імені В.Н. Карабіна, Україна

²Державний лікувально-профілактичний заклад «Центральна клінічна лікарня «Укрзалізниця», м. Харків, Україна

РЕЗЮМЕ

Описана клінічна фармакологія бета-адреноблокаторів у рамках класифікаційної системи АТС. Дана клінічна класифікація і особливості фармакокінетики та фармакодинаміки препаратів даної групи. Розглянуті показання до клінічного призначення і принципи використання бета-адреноблокаторів при основних захворюваннях у терапевтичній клініці. Зроблені акценти на використанні бета-адреноблокаторів при артеріальній гіпертензії, ішемічній хворобі серця і хронічній серцевій недостатності. Описані основні побічні ефекти препаратів, абсолютні та відносні протипоказання, а також взаємодія з іншими лікарськими засобами.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: клінічна фармакологія, бета-адреноблокатори

BETA-ADRENOBLOCKERS IN A THERAPEUTIC CLINIC

L.A. Martimyanova¹, N.V. Makienko¹, N.Yu. Usan²

¹V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

²State medical-prophylactic establishment the «Central Clinical Hospital of Railways of Ukraine», Kharkov, Ukraine

SUMMARY

Clinical pharmacology of beta-adrenoblockers within the framework of ATC classification system is described. Clinical classification, pharmacokinetics and pharmacodynamics features of this drug group are given. Clinical application and principles of beta-adrenoblockers use at basic diseases in a therapeutic clinic are examined. Accents on beta-adrenoblockers use in patients with arterial hypertension, ischemic heart diseases and chronic heart failure are made. The main side effects of drugs, absolute and relative contraindications, and interaction with other medications are described.

KEY WORDS: clinical pharmacology, beta-adrenoblockers